МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ (ПИРАЦЕТАМА, ПАНТОГАМА, ПИРИДИТОЛА) В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Методические рекомендации

Москва, 1983 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

" СОГЛАСОВАНО "
Зам.начальника Главного управления
научно-исследовательских институтов
и координации научных исследований

Е.Г. ИЗЮМОВ

"___" ______________ 1983 г.

" УТВЕРЖДАЮ "
Заместитель
министра

Т.В. СЕРГЕЕВ

"___" ___________ 1983 г.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ (ПИРАЦЕТАМА, ПАНТОГАМА, ПИРИДИТОЛА) В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Методические рекомендации

Москва
1983

Методические рекомендации составлены канд.мед.наук А.И.Ниссом (отдел психофармакотерапии - руководитель профессор Г.Я.Авруцкий), младшим научным сотрудником И.Г.Авруцкой (отдел психической патологии детского и подросткового возраста, олигофрении - руководитель канд.мед.наук О.Д.Сосюкало) Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РСФСР (директор - профессор В.В.Ковалев) и младшим научным сотрудником Лаборатории клинической психофармакологии Института фармакологии АМН СССР Т.В.Серебряковой.

В последние годы арсенал нейропсихотропных средств обогатился рядом препаратов, положительно влияющих на обменные процессы в нервной ткани. В основе действия части из них (компламин, кавинтон, трентал и т.д.) лежат преимущественно гемодинамические механизмы, другие (церебролизин, аминалон и т.д.) обладают непосредственно нейрометаболическим действием. К числу последних относятся пирацетам, пантогам и пиридитол, особенности клинико-фармакологического действия которых, а также вытекающие из них показания для применения в психиатрической практике рассматриваются в настоящих методических рекомендациях.

Фармакокинетические, фармакологические и биохимические свойства

Наиболее общим свойством, объединяющим рассматриваемые препараты, является их антигипоксическое действие, способность продуцировать энергию в условиях гипоксии, повышать устойчивость мозга к кислородной недостаточности.

Пирацетам был синтезирован в 1963 году и выпускается под названием пирацетам (Pyracetam), ноотропил (Nootropil, Nootropyl) в желатинозных капсулах, содержащих 0,4 г активного вещества и в ампулах для парентерального введения, содержащих 1 г (20% - 5 мл) активного вещества. Он представляет собой циклическое соединение гаммааминомасляной кислоты (ГАМК).

При любом способе введения пирацетам быстро и полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в крови и большинстве внутренних органов приблизительно через 1 час. В отличие от ГАМК (гаммалона, аминалона) пирацетам сравнительно хорошо

проникает через гемато-энцефалический барьер, затрачиваемое на это время объясняет тот факт, что максимальная концентрация в структурах мозга достигается лишь через 2-4 часа. В организме пирацетам не претерпевает никаких изменений и почти полностью (более 90%) элиминируется через почки. Период полувыведения пирацетама из плазмы крови человека составляет 4 часа 30 минут, из спинномозговой жидкости - 7 часов 40 минут. Эта разница свидетельствует о более длительной задержке препарата в ткани мозга.

Пирацетам легко проходит плацентарный барьер, особенно быстро достигая высокого процентного содержания в крови ребенка при непосредственном введении в амниотическую жидкость.

Пирацетам практически не токсичен и полностью лишен какого бы то ни было тератогенного действия. Фармакологические свойства препарата не позволяют отнести его ни к одному из известных классов нейропсихотропных средств. Он не влияет на спонтанное поведение, агрессивность, амфетаминовые стереотипии, лишен кататоногенного, антиэметического, миорелаксирующего, антихолинергического, антигистаминного, спазмолитического действия, не изменяет параметры дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

По экспериментально-фармакологическим данным пирацетам:

- тормозит центральный и вестибулярный нистагм;

- облегчает процессы обучения как у здоровых молодых животных, так и у подвергшихся травматическим, гипоксическим, интоксикационным воздействиям, а также процессу физиологического старения;

- повышает эффективность механизмов, обеспечивающих консолидацию следов памяти;



- предохраняет мозг от патогенного воздействия гипоксии;

- укрепляет механизмы кортикального контроля функций подкорковых структур мозга;

- облегчает межполушарную транскаллозную передачу в головном мозге, способствуя тем самым межполушарному взаимодействию.

По некоторым данным препарат обладает также противосудорожной активностью, тормозит ее распространение из эпилептогенного фокуса.

Анализ фармакодинамических эффектов пирацетама позволяет считать, что препарат непосредственно активизирует интегративные механизмы мозга, представляющие собой функциональный блок высшей психической деятельности, обеспечивающей хранение информации и обучение, планирующую, программирующую и контролирующую функции неокортикальных структур переднего мозга, резистентность мозга к повреждающим воздействиям.

Указанные свойства дали основание Giurgea расценивать пирацетам как психоаналептическое средство особого типа, родоначальник нового класса "ноотропов" (ноо греч. - разум, тропос - движение) - препаратов, положительно воздействующих на высшие интегративные механизмы мозга.

Нейрохимические механизмы действия пирацетама связаны, главным образом, с его положительным влиянием на энергетические процессы мозга, без вмешательства в медиаторный обмен.

Пирацетам активизирует биоэнергетический метаболизм нервных клеток, способствуя увеличению концентрации АТФ и креатинфосфата в ростральных структурах мозга, в т.ч. больших полушарий. Он способствует усилению биосинтеза РНК и фосфолипидов.

Одновременно активизируются гликолитические процессы, повышается утилизация глюкозы. Наряду с этим, пирацетам стимулирует формирование полирибосомных структур, ответственных за синтез протеинов и обычно уменьшающихся в процентном отношении при старении организма.

Пантогам является производным ГАМК и пантотеновой кислоты (витамина B_5). Он синтезирован в 1966 году и выпускается (Pantogam) в таблетках по 0,25 и 0,5 г.

Как и пирацетам, препарат легко проходит через гемато-энцефалический барьер, накапливаясь преимущественно в нервной ткани, где его концентрация достигает максимума уже через I час после введения. Через 3 часа уровень начинает снижаться и через I2 часов препарат в ткани мозга уже не обнаруживается. Препарат в организме почти не метаболизируется и экскретируется через почки в течение 24-48 часов, в зависимости от пути введения. Токсичность низкая, в печени не кумулирует, тератогенным действием не обладает.

По данным фармакологических исследований, пантогам потенцирует снотворное действие барбитуратов, ослабляет агрессивные реакции животных, подвергнутых болевому воздействию электротока, обладает выраженной противосудорожной активностью в тестах коразоловых и пикротоксиновых судорог, устраняет судороги при максимальных электрошоковых припадках, удлиняет латентный период и продолжительность жизни животных, отравленных семикарбазидом. Кроме того, пантогам обладает седативным эффектом, что проявляется в эксперименте снижением спонтанной двигательной активности и фенаминовой гиперактивности, миорелаксацией, нарушением координации движений, угнетением ориентировочного рефлекса.

Большинство перечисленных фармакологических эффектов пантогама связывают с позитивным гамкергическим компонентом в его действии, дополняющим собственно нейрометаболические свойства препарата.

Как и пирацетам, препарат усиливает биоэнергетику мозга. Выявлено его участие в окислении жирных кислот, окислительном декарбоксилировании α - кетокислот. Пантогам участвует в составе коэнзима А в цикле трикарбоновых кислот. Наряду с этим, пантогам несколько снижает уровень холестерина и β -липопротеидов в крови.

Синтезированный в 1960 г. пиридитол является дисульфидом пиридоксина (витамина B_6) и выпускается под коммерческими названиями пиридитол (Piriditol), энцефабол (Encephabol), энербол (Enerbol), витамин B_{85}, пиритиоксин (Pirithioxinum), пиритинол (Piritinol) и др., в таблетках по 0,05; 0,I и 0,2 г и суспензии по 200 мл, в I чайной ложке (5 мл) - 0,I активного вещества.

При приеме внутрь препарат быстро всасывается и переходит из крови в ткани. В дальнейшем он полностью метаболизируется в организме, выделяясь через почки через 48 часов. Наряду с этим, частично происходит экскреция с калом и желчью. Препарат малотоксичен, тератогенное действие отсутствует.

Результаты фармакологических экспериментов неоднородны и зависят от модели опыта, используемых дозировок, видов животных и т.д. Наряду с мало выраженным седативным действием препарата, обнаружен более яркий стимулирующий эффект, незначительный анальгезирующий эффект. Данные о витаминных свойствах препарата противоречивы, отмечен центральный адренопозитивный и серотонин-

позитивный эффект. Спазмолитическим, холинолитическим и анти-гистаминным действием пиридитол не обладает.

Подобно пирацетаму и пантогаму, пиридитол усиливает обменные процессы в ЦНС, улучшает энергетический обмен мозга, в частности, ускоряет усвоение тканью мозга глюкозы, снижает избыточное образование молочной кислоты и т.п. Препарат повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера для ионов натрия, свободных жирных кислот, аминокислот и уксусной кислоты, а также снижает транспорт фосфатов через ГЭБ, что свидетельствует об усилении церебральной активности.

Описанные общие и дифференцированные нейрофизиологические и биохимические механизмы действия пирацетама, пантогама и пиридитола обусловливают как общие, так и индивидуальные аспекты клинического применения этих препаратов.

МЕТОДИКА ТЕРАПИИ

Пирацетам вводится в организм как внутрь, так и парентерально, в том числе внутримышечно, внутривенно струйно и капельно. Он обладает большой широтой терапевтических доз и может сочетаться с любыми другими как психотропными, так и иными (антибиотики, гормоны, витамины и т.д.) лекарственными средствами.

При пероральном употреблении у взрослых лечение обычно начинают с 2-3 капсул в день (0,8-I,2 г) и в течение 2-3 дней суточную дозу доводят до 4-6 капсул (I,6-2,4 г) в день, при трехразовом приеме. Курсовая суточная доза составляет обычно I,2-2,4 г, реже 3,2 г. При парентеральном введении дозировка определяется конкретными показаниями и колеблется от 3-4 г в сутки (например, при алкогольном абстинентном синдроме) до

I0-I5 г (при тяжелых коматозных состояниях). При внутривенном струйном введении препарат вводится непосредственно в кровь, а при капельном - растворителями могут быть глюкоза, физиологический раствор, полиглюкин и любые другие жидкости, предназначенные для капельных вливаний.

Дозировка препарата у детей зависит от их возраста. Так, у детей дошкольного возраста (3-7 лет) начальная доза, независимо от способа введения, составляет 0,4 г, средняя терапевтическая доза - 0,8 г, максимальная - I г. У детей младшего школьного возраста (7-I2 лет) начальная доза - 0,4 г, средняя терапевтическая - 0,8-I,2 г, максимальная - I,6-2 г. У подростков (I2-I6 лет) дозировки составляют соответственно: 0,8 г, I,2-I,6 г и 2,4 г. Так же как и у взрослых препарат может назначаться 3-4 раза в день, в т.ч. и перед сном. При внутримышечном введении лучше ограничиться одной инъекцией в сутки (особенно в дошкольном возрасте), во избежании воспалительных явлений в месте инъекции.

Пантогам применяется у взрослых в суточной дозе 3-4 г, распределенной на 3 приема (по I-I,5 г на прием). Суточные дозы у детей зависят от возраста: до 3 лет - 0,7-I,0 г, в возрасте 3-I0 лет - I,-I,5 г, в возрасте I0-I5 лет - I,5-3 г.

Пиридитол применяется у взрослых в суточной дозе 0,3-0,4 (до 0,6) г в 2 приема, утром и днем. Вечером препарат не назначают во избежание бессонницы. В детской практике рекомендуются следующие суточные дозы: до 3 лет - 0,05-0,I г, от 3 до I0 лет - 0,2-0,3 г, от I0 до I5 лет - 0,3-0,4 г.

Длительность терапии нейрометаболическими стимуляторами

3-50

варьирует в зависимости от исходного состояния и задач, стоящих перед врачами при той или иной клинической ситуации. Обычно лечение длится от 2 недель до 5-6 месяцев, чаще всего - I,5-2 месяца. Повторные курсы возможны с интервалом в 2-3 месяца.

Все препараты могут применяться в любых лекарственных комбинациях.

Применение нейрометаболических стимуляторов в психиатрической практике у взрослых

Вышеприведенные нейрофизиологические, нейрохимические и фармакологические особенности действия пирацетама, пантогама и пиридитола определяют их место в современной терапии психических болезней.

Прежде всего, следует отметить эффективность этих препаратов при широком круге психоорганических синдромов различного генеза (сосудистого, травматического, интоксикационного, инфекционного и т.д.), в формировании которых принимает участие гипоксический фактор. Эти синдромы, несмотря на ряд имеющих дифференциально-диагностическое значение нюансов, обладают в то же время большим сходством в клинической картине. Последняя сводится к различным вариантам астеноорганического синдрома и проявляется психической и физической слабостью, истощаемостью, рассеянностью внимания, несобранностью, аффективной лабильностью, раздражительностью, чувством общего физического дискомфорта, ослаблением способности к запоминанию и воспроизведению информации, снижением мыслительных возможностей, головными болями, тяжестью в голове, шумом в ушах, головокружениями или покачиваниями при ходьбе, ухудшением сна, иногда - аппетита. Настроение обычно сниженное, с оттенком -

безразличия, снижением инициативы, угнетенностью своим плохим самочувствием (астено-депрессивный вариант). Нередко клиническая картина дополняется объективными изменениями в неврологическом статусе.

Указанные состояния особенно часто встречаются в инициальном периоде церебрального атеросклероза (так называемая "атеросклеротическая церебрастения"), резидуальном периоде черепно-мозговой травмы, инфекционных поражений нервной системы (первичные и вторичные менинго-энцефалиты, ревматизм и т.д.), интоксикационных поражений нервной системы (алкоголизм, бытовые отравления, профессиональные интоксикации и т.д.), при явлениях вертебро-вазилярной мозговой недостаточности.

Назначение пирацетама в суточной дозе I,2-2,4 г, пантогама - в суточной дозе 2-3 г или пиридитола в суточной дозе 0,3-0,4 г уже к 5-7 дню приводит к улучшению самочувствия. У больных появляется бодрость, повышается активность, уменьшаются головные боли и головокружения, улучшаются память, работоспособность. По мере дальнейшего лечения терапевтический эффект препарата закрепляется. Длительность курса обычно 4-6 недель. Целесообразно повторять такие курсы 2-3 раза в год, что имеет как непосредственно лечебное, так и профилактическое значение.

Нейрометаболические стимуляторы находят применение в профилактике неврологических осложнений, наблюдающихся в известном проценте случаев после пневмоэнцефалографии. Установлено, что предварительное (перед исследованием) введение пирацетама в дозе 2-2,4 г предотвращает нежелательные последствия, либо существенно сказывается на степени их выраженности и характере.

Эффективен пирацетам и при лечении осложнений, наблюдающихся в ряде случаев после сеансов электросудорожной терапии и заключающихся в мнестических нарушениях. Применение в подобных случаях пирацетама в суточной дозе I,2-2,4 г способствует довольно быстрому обратному развитию этих нарушений. Продолжительность курса необходимо индивидуализировать, обычно она составляет I5-30 и более дней.

Важным аспектом применения пирацетама, пантогама и пиридитола являются побочные явления и осложнения, возникающие в результате психофармакотерапии.

Наиболее эффективны эти препараты (особенно пирацетам, в меньшей степени - пиридитол) при нейролептическом паркинсонизме и плохой переносимости антидепрессантов (дизурические расстройства, вегетативно-сосудистые нарушения). На фоне применения препаратов ликвидируются побочные проявления указанного характера и становится возможным применение психотропных средств в оптимальных дозах без риска развития нежелательных симптомов. Пантогам на явления нейролептического паркинсонизма влияния не оказывает.

При преобладании в клинической картине нейролептических гиперкинезов, отличающихся, как известно, меньшей курабельностью, лечение оказывается менее эффективным. Однако, использование нейрометаболических препаратов способствует редукции, а иногда, при достаточной длительности терапевтического курса (3-4 месяца), и полной ликвидации гиперкинетических расстройств. В этих случаях, напротив, предпочтительней применение пантогама. Несколько менее эффективен пирацетам. Действие пиридитола при гиперкинезах изучено недостаточно.

Важно отметить, что при нейролептическом экстрапирамидном синдроме целесообразно назначать нейрометаболические препараты в комбинации с центральными холинолитическими корректорами (циклодол, динезин, норакин и др.). Следует указать на высокую эффективность превентивного назначения пирацетама и пантогама больным, которые в прошлом отличались плохой переносимостью нейролептиков, антидепрессантов или транквилизаторов. Назначение этих препаратов в обычных дозировках за 10-14 дней до начала терапии психотропными средствами при продолжении их применения после возобновления психофармакотерапии, позволяло избежать побочных явлений и осложнений и довести дозировку психотропных средств до оптимального уровня. Таким образом, в данном случае нейрометаболические средства повышают толерантность больных к психофармакотерапии, выполняя функции адаптогенов.

Эффективность пирацетама (пантогам и пиридитол в этих аспектах еще недостаточно изучены) выявилась также при возникающих в процессе психофармакотерапии вегетативных кризах, состояниях спутанности, делириозных эпизодах, приступах моторного возбуждения. Во всех перечисленных случаях препарат вводится экстренно, по I г внутримышено, 3-4 раза в сутки. Обычно осложнения обходятся на протяжении I-2 суток, однако назначение пирацетама следует продолжать не менее 10 суток в форме инъекций, после чего возможен переход на пероральный прием, в суточной дозе I,2-I,6 г, в течение I-I,5 месяцев.

Токсическая нейролептическая энцефалопатия является редким, но очень серьезным осложнением психофармакотерапии, особенно когда она протекает в рамках токсико-аллергической реакции. Назначение пирацетама в этих случаях можно расценить как своего

4-50

рода средство неотложной помощи, его следует вводить внутримышечно или внутривенно, по 6-I0 г в сутки, в 3 приема, в течение 3-4 дней с последующим переходом на капсулированную форму в суточной дозе 2,4 г, в течение I0-I4 дней. Пирацетам, естественно, должен применяться в комплексе с десенсибилизирующими, сердечными и другими средствами, использующимися при терапии указанных состояний. Его применение обеспечивает более быстрый и высокий терапевтический эффект, без нежелательных последствий. Важно отметить, что при наличии аллергического компонента быстрее исчезают и кожно-трофические расстройства.

Как известно, в последнее время в лечебную практику все шире внедряется метод одномоментной отмены психотропных средств, которая производится после предшествующего этапа наращивания их доз до высокого уровня[x)].

В ряде случаев после отмены препаратов развертывается симптомокомплекс сомато-вегетативных явлений ("синдром отмены"), требующий иногда специальных лечебных мероприятий. В связи с тем, что тяжелое течение "синдрома отмены", как правило, наблюдается у больных с наличием резидуальной церебральной органической недостаточностью, целесообразно проведение отмены у данного контингента больных на фоне "терапии прикрытия", роль которой успешно выполняет пирацетам. Препарат назначается за 3-5 дней до планируемого обрыва терапии и в течение 7-I0 дней после него. Доза пирацетама варьирует в зависимости от исходного состояния больного, от I до 3 г в сутки.

х/ См. Методические рекомендации "Метод одномоментной отмены психотропных средств и его применение в терапии эндогенных психозов". М.,1977.

Назначение "терапии прикрытия" позволяет в большинстве случаев предотвратить нежелательные проявления "синдрома отмены" и проводить этот эффективный метод лечения у больных, имеющих ту или иную патологию ЦНС.

При эпилепсии добавление пантогама к терапевтической схеме способствует снижению возбудимости, редукции патостенической аффективности и нарушений поведения. Это действие сопровождается положительными изменениями на электроэнцефалограмме, снижением амплитуды патологических волн. Убедительного влияния на судорожные пароксизмы при применении обычных доз препарата (2-3г) не выявлено, однако, повышение суточной дозы до 4-6 г приводит в ряде случаев к значительному сокращению и даже к полной ликвидации приступов, что коррелирует с положительной динамикой электроэнцефалограммы.

Наряду с этим выявлено положительное влияние пантогама на явления индивидуальной непереносимости противосудорожных препаратов.

Принимая во внимание определенную противоэпилептическую активность пантогама, ему следует отдать предпочтение и при необходимости использования нейрометаболических препаратов у больных с органическими заболеваниями ЦНС с наличием в клинической картине эпилептиформных пароксизмов или с выявляемым на электроэнцефалограмме снижением судорожного порога.

Пирацетам при эпилепсии может также иметь вспомогательное значение, в качестве дополнительной терапии, в сочетании с противосудорожными средствами. При назначении пирацетама в суточной дозе до 2,4 г обнаруживается мягкий стимулирующий

50

эффект. Больные становятся активнее, несколько сглаживается свойственная им инертность и тугоподвижность мыслительных процессов, смягчаются астенические расстройства. Этот эффект больше выражен при т. наз. симптоматической эпилепсии, в генезе которой принимают участие различные экзогенно-органические факторы. Следует указать на то,что в процессе лечения происходит также положительная динамика неврологической симптоматики. При т. наз. генуинной эпилепсии лечение пирацетамом менее успешно.

Одним из важных показаний к применению нейрометаболических средств является хронический алкоголизм. Эффективность при нем пирацетама подтверждается тем, что будучи включенным в терапевтическую схему, назначенную для купирования алкогольной абстиненции, препарат способствует более ранней ее ликвидации. Он в первую очередь влияет на такие симптомы как тяжесть в голове, чувство разбитости, истощаемость, апатия, общее снижение активности. В отношении потливости, тремора, атаксии, анорексии действие пирацетама оказывается слабее. При алкогольной абстиненции пирацетам целесообразно назначать в суточной дозе 2,8-3,6 г, в комбинации с дезинтоксикационными, седативными, сердечными и другими средствами. При значительной выраженности абстинентных явлений необходимы более высокие (до 5-6 г) суточные дозы. В этих же дозах, вводя препарат парентерально, пирацетам используют для купирования алкогольного делирия. Здесь также его необходимо включать в сложный терапевтический комплекс, обычно применяемый при алкогольном делирии. Пирацетам ускоряет выход из делириозного состояния, уменьшает количество соматических осложнений, улучшает течение постделириозного периода, который протекает при применении пирацетама короче, без выраженной астении.





Длительное курсовое применения пирацетама (3-4 месяца) в средней суточной дозе I,6-2,4 г положительно влияет на пролонгированные астенические и интеллектуально-мнестические расстройства при алкоголизме. Специфического воздействия на влечение к алкоголю пирацетам не оказывает.

Применение пиридитола при алкоголизме оказывает заметный психостимулирующий эффект. Препарат в первую очередь воздействует на такие психопатологические проявления абстиненции как чувство слабости, истощаемость, апатия, снижение работоспособности, психогенные расстройства настроения. Сомато-вегетативный компонент абстинентного синдрома,как и при применении пирацетама, более резистентен к терапии. Имеются данные о том, что более длительное применение пиридитола позволяет уменьшить выраженность патологического влечения к алкоголю, особенно в тех случаях, когда актуализация влечения мотивационно связана в астеническими и астено-невротическими расстройствами.



Следует отметить меньшую эффективность пантогама при алкоголизме, по сравнению с пирацетамом и пиридитолом.

Выявлена эффективность нейрометаболических стимулиторов при психотических состояниях, протекающих с нарушениями сознания. В частности, накоплен опыт лечения пирацетамом состояний спутанности, возникающих в рамках острых сосудистых психозов, соматогенных психозов, особенно у стариков. Пирацетам назначают в таких случаях в суточной дозе 2-3 г внутримышечно. Эффект наступает уже в первые 2-3 дня, к 6-7 дню лечения психоз обычно полностью купируется.

Пиридитол и пантогам при указанных состояниях недостаточно изучены в связи с отсутствием этих препаратов в ампулированной форме.

Важной областью применения нейрометаболических стимуляторов является геронтопсихиатрия. Выше уже говорилось об использовании пирацетама при сосудистых психотических (состояния спутанности) и неврозоподобных (церебрастенических) состояниях. Препарат, однако, оказывается эффективным и при более выраженной дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза, которая характеризуется иной клинической симптоматикой (выраженность субъективных проявлений, тенденция к церебральным кризам, органические симптомы при неврологическом осмотре, вегетативно-сосудистая лабильность, выраженные атеросклеротические изменения сосудов глазного дна, появление взрывчатости, эгоцентризма, ригидности, слабодушия, углубление характерных расстройств памяти и др.) и требует другой терапевтической тактики. В указанных случаях предпочтение следует отдать пирацетаму, который назначают в виде курса продолжительностью 1-1,5 месяца с начальной дозировкой 1,2 г, которая в течение первой недели постепенно увеличивается до 2-2,4 г и сохраняется в течение всего остального срока приема. При необходимости курсовое лечение может быть повторено через 3-4 месяца.

При включении в комплексное лечение (гипохолестеринемические, вазоактивные и др. средства) пирацетама быстрее улучшается субъективное самочувствие, наступают позитивные сдвиги в неврологическом статусе.

Сходный клинический эффект обнаруживается и при негрубых проявлениях сенильного слабоумия. В то же время в более выраженных случаях атеросклеротической и старческой деменции, а также при атрофических процессах пресенильного возраста (болезни Альцгеймера) пирацетам не эффективен, что может даже служить

тем, уменьшается сосредоточенность на патологических сенсациях, ипохондрическая фиксация на них. Больные в целом становятся более синтонными, экстравертированными, продуктивными и работоспособными.

Следует при этом отметить более энергичный стимулирующий эффект пиридитола и более "мягкий" - пирацетама, который при лечении шизофрении проявляет себя как мягкий, гармонизирующий психостимулятор с особым акцентом действия в отношении интеллектуальной сферы.

Действие пантогама при описанной симптоматике менее отчетливо, хотя его назначение также способствует редукции апато-абулических и астено-депрессивных состояний при шизофрении.

Психостимулирующие свойства нейрометаболических препаратов могут быть также использованы на этапе восстановительного, реабилитационного лечения при разных формах шизофрении, когда особенно активно привлекаются такие методы как трудотерапия, культтерапия, спортивные занятия и другие медико-социальные формы воздействия. Курс лечения продолжается обычно 4-5 недель, но при необходимости может быть продлен. Если к исходу 3-й недели положительных результатов не выявилось, то дальнейшее лечение нецелесообразно. Замечено, что эффект лечения зависит также от давности заболевания и степени выраженности негативных дефицитарных черт, в чем находят отражение общие терапевтические закономерности.

Выявлена также целесообразность применения пирацетама при лечении гипертоксической шизофрении. В этих случаях препарат вводят внутривенно капельно в суточной дозе 6-10 г, наряду с дезинтоксикационной, дегидратационной, кортикостероидной и др.

дополнительным диагностическим признаком для дифференцирования атрофических и сосудистых ослабоумливающих процессов.

Пиридитол, обладающий выраженным психостимулирующим эффектом, также положительно влияет на церебрастенические явления, вялость и пассивность при атеросклеротической энцефалопатии. Однако, его действие слабее, чем у пирацетама, к тому же препарат хуже переносится больными пожилого возраста, чаще возникает раздражительность, суетливость, тревога, бессонница, что требует более осторожного ведения терапии.

При шизофрении психоэнергизирующие свойства нейрометаболических стимуляторов могут быть использованы для борьбы с вяло-апатическими, апато-абулическими, астено- и апато-депрессивными, стертыми депрессивно-ипохондрическими состояниями, возникающими либо в процессе вялого, медленно прогредиентного течения заболевания (как в инициальной, так и в активно-процессуальной стадии), либо на фоне постпсихотических ремиссий. У этих больных обычно оказывается достаточно суточной дозы пиридитола - 0,I5-0,2 г, пирацетама I,2-2,4 г. В отдельных случаях доза может быть выше, однако при этом требуется особенно тщательный контроль за психическим состоянием больных, т.к. стимулирующий эффект этих препаратов при назначении указанных доз нередко оказывается чрезмерным, что проявляется взбудораженностью, беспокойством, назойливостью.

При положительном лечебном действии эффект обнаруживается уже на 2-4 день. Больные становятся активнее, живее, испытывают чувство общей физической бодрости, свежести в голове. Улучшается их настроение, повышается уверенность в себе. Становится легче сосредоточиться, появляется "ясность" в мыслях. Повышается уровень побуждений, расширяется круг интересов. Вместе с

терапией. Включение пирацетама в терапевтический комплекс способствует выживаемости больных, ускоряет редукцию общецеребральных и психопатологических расстройств.

Пирацетам, пиридитол и пантогам оказывают положительный эффект также при различных формах шизофрении, протекающих на фоне органической недостаточности ЦНС, связанной с влиянием экзогенно-органических вредностей в анте-, интра- и постнатальном периодах онтогенеза. Эти вредности обусловливают т.наз. органическую "почву" эндогенного психоза и оказывают влияние на его течение, психопатологические особенности и резистентность к психофармакотерапии. В этих случаях курс лечения обычными дозами препарата длится 4-6 недель. Не действуя непосредственно на различные продуктивные психопатологические образования (например, обсессивные, галлюцинаторные, параноидные и др.), нейрометаболические препараты обеспечивают повышение эффективности психофармакотерапии, преодоление терапевтической резистентности процесса. Их назначают либо на фоне ранее назначенных психотропных средств, либо самостоятельно, в качестве подготовительного этапа последующей психофармакотерапии. В результате такого комплексного лечения улучшаются показатели эффективности, усиливается степень редукции имеющихся психопатологических расстройств, ускоряется выход из болезненного состояния. Положительный эффект комплексного лечения, очевидно, можно связать с благотворным влиянием нейрометаболических стимуляторов на процессы мозгового метаболизма и, опосредованно, на измененный неврологический фон, обусловливающий в известной степени резистентность к психофармакотерапии.

Этим же, а также психоэнергизирующими свойствами рассматриваемых препаратов обусловлена их эффективность при затяжных, те-

рапевтически резистентных депрессивных состояниях различного генеза (циркулярных, невротических, соматогенных и др.), приближающихся по своей клинической структуре к анергическому, алато-адинамическому полюсу и протекающих с явлениями психической и моторной заторможенности.

Активность нейрометаболических стимуляторов в отношении воздействия на депрессивную симптоматику неодинакова: наиболее активен пиридитол, в меньшей степени пирацетам. Что касается пантогама, то он на депрессию не влияет.

Методика применения препаратов при депрессии характеризуется более высоким уровнем суточных дозировок (пирацетам - 2,4-4,0 г, пиридитол - 0,4-0,8 г), длительность лечения I-2 месяца, при необходимости - до 6-8 месяцев.

Эффект лечения наступает уже на 6-10 день и проявляется в уменьшении вялости, повышении бодрости, активации больных. Улучшаются функции внимания, появляется стремление к деятельности и продуктивность в работе, исчезает ощущение тяжести в голове. В дальнейшем отмечаются улучшение настроения, более оптимистическая оценка будущего. Следует, однако, отметить, что воздействие на собственно тимический компонент депрессии отстает от воздействия на психомоторную активность, особенно при лечении пирацетамом.

Наряду с изолированным применением пиридитола и пирацетама при депрессивных состояниях, рекомендуется их сочетанное применение с трициклическими антидепрессантами (амитриптилин, мелипрамин и т.д.). Такая комбинированная терапия более эффективна, особенно в терапевтически резистентных случаях. Кроме того, как уже было сказано, при ней улучшается переносимость антидепрессантов.

Следует подчеркнуть, что нейрометаболические стимуляторы показаны, главным образом, при депрессиях циклотимного и среднего уровня тяжести. При тяжелых психотических депрессивных состояниях, особенно при депрессивно-параноидных и тревожно-депрессивных синдромах, их применение безрезультатно.

Немаловажную роль играют нейрометаболические стимуляторы при лечении астенических, астено-депрессивных и астено-ипохондрических синдромов в рамках неврозов, реактивных, соматогенных состояний, а также при широком круге астенических нарушений (состояний истощения), встречающихся при чрезмерных нагрузках у практически здоровых лиц.

В этих случаях в клинической картине невротических расстройств преобладает психическая утомляемость и истощаемость, снижение настроения, повышенная раздражительность, гиперестезия, затруднения концентрации внимания, ослабление запоминания, снижение работоспособности, субъективное чувство вялости, слабости, диссомнические расстройства и выраженная вегетативная лабильность.

Назначение препаратов нейрометаболического действия должно основываться на дифференцированном анализе психопатологических проявлений в рамках невротических расстройств. Выраженная психостимулирующая направленность пиридитола и "мягкое" активирующее действие пирацетама делает уместным их назначение при гипостеническом варианте астенического синдрома, в то время как пантогам, сочетающий умеренное седативное и психостимулирующее действие, более эффективен при наличии в клинической картине симптомов гиперстении и "раздражительной слабости". Редукция психопатологической симптоматики в первую очередь

идет за счет уменьшения слабости, вялости, утомляемости, повышения работоспособности. В дальнейшем происходит нормализация аффективной сферы.

Следует особенно подчеркнуть сопряженное с антиастеническим эффектом положительное влияние пантогама на невротические и неврозоподобные (диссомнические, обсессивно-фобические) расстройства. Это действие пантогама отличает его от действия пирацетама и, тем более, пиридитола, и позволяет сравнить препарат с транквилизаторами.

Ипохондрические нарушения оказываются более резистентными к действию нейрометаболических стимуляторов. В этих случаях рекомендуется их комбинировать с другими психотропными средствами, что делает фармакотерапию более результативной, а положительную динамику состояния - более стабильной.

Важно отметить, что при лечении неврозов чаще всего удается ограничиться относительно невысокими суточными дозами препаратов (I,2-I,6 г пирацетама, I-I,5 г пантогама, 0,3 г - пиридитола).

Назначение препаратов нейрометаболического действия при воздействии на человека комплекса неблагоприятных природных и социальных факторов, обусловливающих перестройку компенсаторно-приспособительных реакций, также достаточно эффективно. При их приеме наблюдается снижение истощаемости во время выполнения однообразной работы, выравнивание настроения, нормализация сна. Дозы препаратов носят стандартный среднесуточный характер, целесообразно проведение повторных курсов с интервалом в I-2 месяца.

Показано также положительное влияние пирацетама на интеллектуально-мнестические функции и умственную работоспособность

у здоровых лиц (учащихся, студентов), как при обычных, так и при повышенных (экзаменационные сессии) академических нагрузках.

Следует еще раз подчеркнуть, что на продуктивные психопатологические синдромы, протекающие вне помрачения сознания (галлюцинаторно-параноидные, кататонические и др.), нейрометаболические препараты не влияют, однако и в этих случаях, особенно при наличии органически неполноценной "почвы", они могут явиться полезными вспомогательными "фоновыми" средствами лечения.

Применение нейрометаболических стимуляторов в психиатрической практике у детей

Как и у взрослых, применение нейрометаболических стимуляторов в детской клинике заслуживает внимание прежде всего в связи с их способностью активировать энергетические процессы в нервной клетке, оказывать стимулирующее воздействие на центральную нервную систему, увеличивать тормозное влияние коры головного мозга на подчиненные отделы центральной нервной системы, улучшать интеллектуально-мнестические процессы.

Основными показаниями к их назначению являются различные психические нарушения у детей, в основе которых лежат органические заболевания центральной нервной системы: острые, подострые, хронические и резидуальные, обусловленные различными пренатальными и постнатальными вредностями инфекционного, токсического, травматического генеза. Препараты широко используются не только в психиатрической, но и в неврологической, нейрохирургической, педиатрической, акушерской практике.

Они оказались эффективными при профилактике и лечении асфиксии новорожденных различной степени выраженности, родовой травме и ее последствиях, черепномозговой травме в остром и отдаленном периодах, после перенесенных энцефалитов, менингитов, менингоэнцефалитов, арахноидитов различного генеза, в послеоперационном периоде при опухолях головного мозга, задержке психического развития, олигофрении, детских церебральных параличах, энурезе, недержании кала, гиперкинезах, заикании органического происхождения.

Методика и дозировки во всех указанных случаях не отличаются от общепринятых.

Так, при эпилепсии оказалось предпочтительней применение пантогама. Препарат может применяться как изолированно, так и в комплексе с противосудорожными средствами, особенно в резистентных к антиконвульсантам случаях. При назначении пантогама в суточной дозе от I,0 до 3,0 г в зависимости от возраста (до 3 лет от 0,7-I,0; до 7 лет - I,0-I,5; до I0 лет - I,5-2,0; до I5 лет - 2,0-3,0 г) обнаруживался выраженный противосудорожный эффект, сочетающийся с мягким стимулирующим действием, улучшающим показатели психического развития детей: повышение активного внимания, эмоционального тонуса, навыков самообслуживания.

Терапевтический эффект пантогама при длительном применении (до 6 мес.) наиболее выражен при эпилептических припадках, а также при судорожном синдроме у больных с детскими церебральными параличами и после перенесенного энцефалита, сопровождающихся психомоторным возбуждением и умственной недостаточностью различной степени. Следует отметить положительную динамику показа-

телей ЭЭГ в виде уменьшения дезорганизации электрической активности и эпилептических пароксизмов в процессе лечения. При наличии гипертензионного синдрома у этой группы больных особенно эффективно применение пантогама в комплексе с диуретиками.

Пирацетам также может использоваться в комплексном лечении эпилепсии, наряду с противосудорожными средствами.

Нейрометаболические стимуляторы нашли применение при расстройствах речи. Курсовое 2-4 месячное применение пантогама в возрастных дозировках оказалось эффективным у больных с тоноклонической формой заикания. В процессе лечения речь становится более свободной, уменьшается клонический компонент заикания, расширяется словарный запас, улучшается игровая деятельность.

Пиридитол показал терапевтическую активность при речевых нарушениях в виде косноязычия, дизартрии. В процессе 2-3 месячного лечения в дозировках от 50 до 300 мг в сутки у больных появляется интерес к деятельности, увеличивается словарный запас, активизируется фразовая речь.

Как и у взрослых, выявилась эффективность лечения гиперкинезов органо-функционального характера при включении в комплекс терапии пантогама. Препарат применяется при этом в обычных возрастных дозировках.

Есть также данные о положительном влиянии на гиперкинезы пирацетама и пиридитола.

Представляет интерес применение пантогама и пирацетама при ночном энурезе как органического, так и функционального характера. Действие пантогама при энурезе связывают с его способностью тормозить повышенный пузырный рефлекс и тонус детрузора. Важно подчеркнуть положительнс влияние пантогама на

сопутствующую невротическую симптоматику, что значительно ускоряет стабилизацию состояния этих больных. Длительность терапии варьирует от 2 до 6 мес., дозы - обычные, возрастные.

Эффективность пирацетама при энурезе очевидно обусловлена способностью стимулировать корковую деятельность и формирование условно-рефлекторных связей. Препарат показан при энурезе как невротического, так и органического генеза.

Лечение энуреза может проводиться в максимальных возрастных дозировках как парентеральным, так и пероральным способом до достижения положительного терапевтического эффекта, а также некоторое время спустя, для его закрепления. По получении стойкого положительного результата дозировку постепенно снижают и доводят до среднетерапевтической или начальной.

В более легких случаях препарат может назначаться в небольших дозах (400 мг) на ночь. Длительность терапии от 2 до I2 месяцев.

Большое значение имеет применение нейрометаболических стимуляторов при лечении детей с умственной недостаточностью и различными психопатологическими синдромами: снижения психической активности и торпидности, церебрастеническим, синдромом двигательной расторможенности и психопатоподобным.

Особенно высокий эффект наблюдался в тех случаях, где умственная недостаточность различной степени выраженности сочеталась с признаками органического поражения центральной нервной системы.

Церебрастенический синдром в рамках умственной недостаточности лучше реагирует на лечение пирацетамом. Уже на I0-I2 день

отмечается улучшение состояния: возрастает общая работоспособность, улучшается произвольное внимание, облегчается усвоение нового материала за счет уменьшения истощаемости. Исчезают жалобы на головную боль, головокружения, утомляемость. При этих состояниях рекомендуется 2-3 недельные курсы средними терапевтическими дозами.

Пирацетам, как уже говорилось, может оказаться полезным при явлениях расторможенности у детей с задержкой умственного развития.

В процессе лечения уменьшается расторможенность, отвлекаемость, суетливость, появляется целенаправленность, организованность, что ведет к повышению продуктивности в занятиях и улучшению школьных показателей. Курс лечения следует проводить максимальными возрастными дозами, не менее 2 месяцев. Длительность курсов зависит от выраженности психопатологической и неврологической симптоматики. В тех случаях, когда синдром двигательной расторможенности выражен резко, необходима комбинация пирацетама с седативными нейролептиками (меллерил, неулептил).

Не менее эффективен при синдроме двигательной расторможенности пантогам, его применяют в максимальных возрастных дозах, не менее 2-4 месяцев.

При психопатоподобном синдроме (вариант аффективной возбудимости) наибольшая эффективность достигается при 2-3 недельных курсах пантогама или пирацетама в среднетерапевтических дозировках, после улучшения поведения в процессе лечения нейролептиками или транквилизаторами. Такая методика последовательного комбинированного применен- психотропных средств

и нейрометаболических стимуляторов способствует улучшению интеллектуальной продуктивности и уменьшению вялости, пассивности, возникающих в процессе нейролептической терапии. При психопатоподобном синдроме с преобладанием психической неустойчивости наиболее целесообразной оказалась комбинация пантогама или пирацетама с меллерилом или седуксеном, а при варианте с аффективной возбудимостью - с аминазином или неулептилом.

При умственной недостаточности, осложненной синдромом торпидности, предпочтительней назначение пиридитола, который может применяться длительно, до 3-4 месяцев в максимальных возрастных дозах. Для усиления стимулирующего эффекта пиридитола в случаях с резко выраженной апато-абулической симптоматикой целесообразно сочетание последнего с сиднокарбом. В этом случае оба препарата следует применять в среднетерапевтических дозах. Терапевтический эффект выражается в повышении общего психического тонуса, коммуникабельности, появлении познавательных интересов, целенаправленности в интеллектуальной активности и игровой деятельности. Это положительно отражается на школьной успеваемости.

Все сказанное относится к лечению умственной недостаточности, осложненной вялостью, тормозимостью и торпидностью пирацетамом. По сравнению с пиридитолом этот препарат обладает менее выраженными стимулирующими свойствами, однако его применение при данном синдроме, особенно в сочетании с сиднокарбом, также приводит к положительному эффекту. Длительность курса и принципы выбора дозировок такие же, как и при назначении пиридитола.

Следует сказать, что при лечении нейрометаболическими стимуляторами улучшение возникает в определенной этапной пос-

ледовательности. На 10-15 день уменьшаются проявления осложняющей психопатологической симптоматики, что является общим для больных с пограничной интеллектуальной недостаточностью и олигофренией в степени дебильности. Дальнейшее улучшение касается только детей с пограничной интеллектуальной недостаточностью и выражается в повышении активного внимания, работоспособности, целенаправленности, лучшем усвоении нового материала, что в конечном счете приводит к улучшению школьной успеваемости.

Эффективность пирацетама, пантогама и пиридитола при различных формах осложненной интеллектуальной недостаточности объясняется психонейрорегулирующими свойствами препаратов при некоторых расстройствах поведения, а также их стимулирующим влиянием на интеллектуальные процессы.

Побочные явления

Все нейрометаболические стимуляторы характеризуются хорошей переносимостью. Побочные явления при приеме пантогама практически не наблюдаются, зарегистрированы лишь единичные легкие аллергические явления. При применении пирацетама и пиридитола побочные явления встречаются редко и, как правило, выражены незначительно. Они проявляются в усилении раздражительности, взбудораженности, эмоциональной возбудимости, очень редко наблюдается ухудшение сна, или, напротив, дневная сонливость. В отдельных случаях возникает негрубый тремор.

Описанные явления редки в неврологической клинике, они более характерны для психически больных и, по-видимому, являются признаком индивидуального превышения доз, поскольку при снижении последних побочные эффекты исчезают.

Следует также отметить, что у соматически ослабленных детей при внутримышечном введении пирацетама иногда наблюдается развитие инфильтратов в месте инъекций.

Противопоказания

Абсолютных противопоказаний к применению описанных препаратов нет. Относительными являются для пирацетама и пиридитола состояния психомоторного возбуждения (маниакального, гебефренного, кататонического, галлюцинаторно-параноидного, психопатического) у взрослых, а для пиридитола, помимо этого, эпилепсия и гиперстенические проявления в рамках астенических состояний.

Л-70514 Подп. к печати 4/I 1984 г. Ф.П.Л.-2 Тираж 2000

Типография ХОЗУ Миннефтепрома. Зак. 50